UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 17

FACULTÉ DE MÉDECINE

DES
NÉOPLASIES GLANDULAIRES
à Évolution épidermoïde

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 14 Décembre 1910

PAR

Alexandre MAILLARD

Né à Bécherel (Ille-et-Vilaine), le 11 août 1886

Pour obtenir le grade de docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse — MM. BOSC, Professeur, *Président.* ESTOR, Professeur. POUJOL, Agrégé. RICHE, Agrégé. — *Assesseurs.*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE GROLLIER, ALFRED DUPUY, SUCCESSEUR
7, Boulevard du Peyrou

1910

DES
NÉOPLASIES GLANDULAIRES A ÉVOLUTION ÉPIDERMOÏDE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 17

FACULTÉ DE MÉDECINE

DES

NÉOPLASIES GLANDULAIRES

à Évolution épidermoïde

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 14 Décembre 1910

ACAD. LANGUEDOC BIBL.

PAR

Alexandre MAILLARD

Né à Bécherel (Ille-et-Vilaine), le 11 août 1886

Pour obtenir le grade de docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse — MM. BOSC, Professeur, *Président.* ESTOR, Professeur. POUJOL, Agrégé. RICHE, Agrégé. — *Assesseurs.*

MONTPELLIER

Imprimerie Grollier, Alfred DUPUY, successeur

7, Boulevard du Peyrou

1910

PERSONNEL DE LA FACULTE

Administration

MM. MAIRET (✻) ..... DOYEN.
SARDA..... ASSESSEUR.
IZARD..... SECRÉTAIRE.

Professeurs

Clinique médicale.....	MM. GRASSET (✻). Chargé de l'enseign[t] de pathol. et thérap. génér.
Clinique chirurgicale.....	TEDENAT (✻).
Thérapeutique et matière médicale	HAMELIN (✻).
Clinique médicale.....	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	MAIRET (✻).
Physique médicale.....	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales.....	GRANEL.
Clinique chirurgicale.....	FORGUE (✻).
Clinique ophtalmologique.....	TRUC (✻).
Chimie médicale.....	VILLE.
Physiologie.....	HEDON.
Histologie.....	VIALLETON.
Pathologie interne.....	DUCAMP.
Anatomie.....	GILIS (✻).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	ESTOR.
Microbiologie.....	RODET.
Médecine légale et toxicologie.....	SARDA.
Clinique des maladies des enfants.....	BAUMEL.
Anatomie pathologique.....	BOSC.
Hygiène.....	BERTIN-SANS (H.)
Pathologie et thérapeuthique générales.....	RAUZIER. Chargé de l'enseign[t] la clinique médicale.
Clinique obstétricale.....	VALLOIS.

Professeurs-adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET
Doyen honoraire : M. VIALLETON.
Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✻), GRYNFELTT.
M. H. GOT, *Secrétaire honoraire*

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées.	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	VIRES, agrégé libre.
Pathologie externe.....	LAPEYRE, agrégé libre.
Clinique gynécologique.....	DE ROUVILLE, prof.-adjoint
Accouchements.....	PUECH, prof. adjoint.
Clinique des maladies des voies urinaires..	JEANBRAU, agrégé libre
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURET, prof. adj.
Médecine opératoire.....	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. LAGRIFFOUL.	MM. DERRIEN.
VEDEL.	LEENHARDT.	DELMAS (Paul).
POUJOL.	GAUSSEL.	MASSABUAU.
SOUBEYRAN.	RICHE.	EUZIÈRE.
GRYNFELTT Ed.	CABANNES.	LECERCLE.

Examinateurs de la thèse :

MM. BOSC, *professeur, président.* | MM. POUJOL, *agrégé.*
ESTOR, *professeur.* | RICHE, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA SŒUR CHÉRIE

A MES MAITRES

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A. MAILLARD.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOSC

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ESTOR

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE INFANTILE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

A MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS POUJOL ET RICHE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ALEZAIS

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE MARSEILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DELANGLADE

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE MARSEILLE

A MONSIEUR A. PEYRON

INTERNE DES HOPITAUX

Remerciements.

A. MAILLARD.

PRÉFACE

Au terme de nos études médicales, il nous est agréable de rendre un public hommage à nos Maîtres et à ceux qui, de près ou de loin, nous ont toujours témoigné quelque intérêt.

Notre première pensée ira à notre père et à notre mère ; grâce à eux nous sommes devenus ce que nous voulions être : nous ne l'oublierons jamais.

Notre reconnaissance est acquise à nos maîtres de l'École de Médecine de Rennes, en particulier à MM. les professeurs Dayot, Follet, Bodin, Véron, Assicot, Millardet, Chevrel.

Tout spécialement, notre maître, M. le docteur Chevrel, professeur-suppléant, qui nous initia à l'étude de l'Anatomie pathologique, a droit à une gratitude particulière.

Nous sommes heureux d'avoir choisi la vieille Faculté de Montpellier pour couronner nos études : notre seul regret est de n'avoir pu apprécier aussi longtemps que nous l'aurions voulu toute l'ampleur doctrinale de son enseignement.

M. le professeur Bosc nous a fait le plus grand honneur en acceptant la présidence de notre thèse : qu'il nous permette de lui en exprimer notre respectueuse gratitude.

DES NÉOPLASIES GLANDULAIRES

à évolution épermidoïde

INTRODUCTION

La notion des tendances évolutives dans les tumeurs, en particulier dans les néoplasies glandulaires, a pris depuis plusieurs années une importance considérable dans la biologie générale du cancer. L'étude du cancer expérimental de la souris, en permettant de réaliser et d'étudier histologiquement les greffes successives d'une tumeur à point de départ connu, a définitivement mis en lumière cette puissance de prolifération indéfinie qui constitue à l'heure actuelle le plus sûr mais aussi le plus mystérieux des caractères de la cellule cancéreuse.

Mais pour si importante que soit cette notion de la *pérennité* (Borrel) de la cellule cancéreuse, elle ne saurait résumer tous les grands faits acquis par les recherches récentes ; il est une autre notion, celle de son polymorphisme d'évolu-

tion et d'adaptation (1), qui doit être également mise en évidence. C'est par là que le cancer appartient à la biologie générale, tout autant peut-être qu'à l'histo-pathologie.

Actuellement, il paraît exister deux ordres de faits que la pathologie humaine pourrait d'ailleurs à elle seule permettre d'étudier, savoir :

1° *La transformation d'éléments épithéliaux en éléments de la série connective.* — C'est l'exacte contre partie des idées premières de Virchow faisant naître le carcinome du tissu conjonctif : Elle est admise à l'étranger par Krompecher (de Budapesth). En France, par Alezais et Peyron (2) et plus récemment par Retterer (3), qui s'est attaché d'ailleurs depuis

---

(1) Signalons comme susceptibles de conduire à ce point de vue à d'intéressants résultats les recherches toutes récentes d'Alexis Carrel et Montrose T. Burrows (*Comptes rendus Société de biologie,* oct. et nov. 1910).

Ces auteurs ont montré qu'on pouvait, dans du plasma ou du sérum sanguin, réaliser une véritable culture de fragments de tissus normaux. A ce point de vue, comme l'a fait remarquer Jolly (*id.*, 26 novembre 1910), ces notions ne sont pas absolument nouvelles et se relient à toute une série de recherches antérieures. Mais ils auraient réalisé de la même façon une véritable culture de cellules cancéreuses. Leur description cytologique rudimentaire ne semble démontrer jusqu'ici que des phénomènes de survie, voire même de nécrobiose.

Malgré tout si, perfectionnant la technique, on arrivait à obtenir des cultures de cellules cancéreuses à développement continu, on disposerait d'un matériel cytologique précieux pour l'étude des caractères évolutifs des diverses variétés de tumeurs.

(2) Alezais et Peyron : Développement d'éléments connectifs aux dépens d'éléments épithéliaux dans les tumeurs glandulaires de la face. (*Comptes rendus Soc. de biol.*, 1910).

(3) Retterer : *Association française pour l'étude du cancer,* 1910.

fort longtemps à la démonstration de la même notion en histologie normale.

Dans l'étude de l'épithélio-sarcome expérimental de la souris, Apolant (1) paraît être jusqu'ici le seul à la soutenir : la plupart des expérimentateurs préférant se rallier à l'idée d'une prédominance brusque ou progressive du stroma. Cette question doctrinale est des plus complexes ; Alezais et Peyron font d'ailleurs des réserves sur la généralité assignée par Krompecher à ce processus. Aussi laisserons-nous de côté dans notre revue tout cet ordre de faits dont la signification est peut-être variable.

2° *Genèse aux dépens d'épithéliums glandulaires, de formations épidermoïdes* (cellules à prolongements dentelés, kératinisation, globes). — Elle a fait l'objet de constatations isolées : Krompecher l'a observée une fois sur une vingtaine de tumeurs salivaires ; elle est décrite par Poujol (2) à propos des tumeurs salivaires étudiées dans sa thèse. Herrenschmidt (3) l'adopte pour ses deux cas de tumeurs thyroïdiennes ; mais ce sont les recherches systématiques faites par MM. Alezais et Peyron (4) sur des groupes divers

---

(1) Apolant : Réunion de pathologistes allemands à Kiel, 1908.

(2) Poujol : Les tumeurs des glandes salivaires. Thèse de Montpellier, 1895.

(3) Herrenschmidt : Thèse de Paris, 1904-1905.

(4) Alezais et Peyron : *a*) Epithélioma glandulaire de la parotide à évolution épidermoïde. (*Comptes rendus Soc. de biol.* 1908).

b) Sur la valeur morphologique de la capsule dans les tumeurs des glandes salivaires (*Idem*, 1908).

c) Sur les premiers stades des lésions dans les tumeurs des glandes salivaires (*Idem*, 1909).

d) Origine et signification des éléments malpighiens observés dans les tumeurs des glandes salivaires (*Idem*, 1909).

Voir plus loin les indications relatives aux paraganglions.

Les mêmes auteurs viennent de faire une constatation analogue sur les tumeurs de l'hypophyse.

de néoplasies glandulaires qui paraissent l'avoir définitivement démontrée.

Toutefois, cette doctrine paraît avoir été accueillie avec scepticisme, jusqu'au jour où la découverte, faite par Bashford (1908-1909), d'une évolution épidermoïde dans le cancer mammaire expérimental de la souris a mis en pleine évidence l'intérêt des faits analogues à ceux rapportés ici au point de vue de la question de l'unité morphologique du cancer.

Le but de notre travail est simplement de tenter sur cette question, qui nous a paru intéressante, une revue critique.

Les éléments nous en ont été fournis par MM. Alezais, Delanglade et Peyron, qui nous ont communiqué deux des cas dont l'étude histologique a été particulièrement minutieuse. Le premier se rapporte aux tumeurs du paraganglion carotidien, le second aux tumeurs de la glande parotide.

Nous donnerons en premier lieu ces deux observations, accompagnées des détails nécessaires à la classification de chaque groupe.

En second lieu, dans un chapitre de discussion et de critique, nous essaierons de montrer leur intérêt et d'en discuter l'interprétation générale.

OBSERVATIONS

Observation Première

Paraganglion carotidien à évolution épidermoïde

Alezais et Peyron. Association pour l'étude du cancer
(Mai 1910)

Rappelons au préalable que les *paraganglions*, ou *organes chromaffines*, sont constitués par une catégorie de cellules développées aux dépens du système nerveux grand sympathique et possédant à l'état adulte une affinité spéciale pour les sels de chrome. Les paraganglions sont situés sur le trajet du grand sympathique dont ils dérivent et plus ou moins mêlés dans certains cas aux cordons et ganglions nerveux de ce système. Constants dans toutes les classes de vertébrés, on a commencé à les retrouver chez certains invertébrés. Chez les *Sélaciens* les paraganglions forment les corps surrénaux ; chez les Amphibiens, les amas cellulaires ou *Zellennester* de S. Mayer ; chez les reptiles les *corps bruns* de Braun; chez les oiseaux toute une série de corpuscules annexés au sympathique. Partout, sauf chez les *Sélaciens*, un paraganglion mélangé à la substance corticale forme la capsule surrénale dont il constitue la substance médullaire. Chez les

mammifères, les organes classés comme paraganglions sont les suivants :

1° *Glande tympanique :* Aucune preuve de sa chromaffinité n'a encore été apportée ;

2° *Glande carotidienne* : Sa chromaffinité, démontrée par Stilling, n'est pas douteuse, malgré l'opinion récente de Pende (1) ;

3° *Médullaire surrénale ;*

4° *Paraganglion cardiaque* (Wiesel) ;

5° *Paraganglions lombaires* (organe de Zuckerkandl) : Sa nature paraganglionnaire niée à tort par MM. Bonnamour et Pinatelle (de Lyon) fut, au contraire, vérifiée par MM. Alezais et Peyron (2) ;

6° *Paraganglion coccygien :* Sa nature chromaffine semble bien devoir être révoquée en doute, car on n'y retrouve pas de cellules épithéliales offrant la réaction chromique.

Néanmoins, il existe jusqu'à la naissance une formation parasympathique vue autrefois par Jacobsson et dont des travaux récents (Walker, Stoerk, Schumacher (3), école de Vienne), paraissent avoir méconnu l'importance. La destinée chez l'adulte de cet amas parasympathique n'est pas encore définitivement élucidée.

Les paraganglions dont nous venons d'indiquer rapidement la répartition sont caractérisés cytologiquement par la granu-

---

(1) Nicolo Pende : Patologia degli capsule soprarenali et degli organi parasimpatici, Rome, 1909.

(2) Alezais et Peyron : L'organe parasympathique de Zuckerkandl, *Compt. rend. de Soc. de biol.*, 1906.

Alezais et Peyron : Sur le développement des paraganglions lombaires, 1907, *id.*

(3) *Archiv. für mikroskgrische anatomie*, 1908-1909. Le glomus coccygien de Luschka.

lation chromaffine découverte par Grynfeltt (1) dans les corps suprarénaux des sélaciens ; physiologiquement, ils représentent le seul système glandulaire paraissant exclusivement dévolu au maintien de la tension sanguine.

La notion et les caractères généraux de leurs tumeurs ont été apportés par Alezais et Peyron dans une série de notes ou mémoires successifs depuis 1908. En effet, jusqu'ici, les néoplasies de ces divers organes, dont la nature était encore inconnue, avaient été rangées dans le groupe des néoformations de la série conjonctive (angiomes, sarcomes, angio-sarcomes, endothéliomes, périthéliomes, endo-périthéliomes). C'est ainsi qu'avaient été classées les tumeurs du glomus carotidien. Des anatomo-pathologistes éminents (Max Borst, Marchand, Paltauf) leur avaient consacré des descriptions et des mémoires successifs, et passant même de la systématique des tumeurs à la morphologie normale, ils en avaient conclu que le glomus carotidien n'était pas constitué par du tissu épithélial, mais par des formations connectives d'origine vasculaire. De même pour les tumeurs du paraganglion médullo-surrénal a régné la même confusion, la plupart de ces tumeurs ayant été décrites comme des angio-sarcomes ou des périthéliomes.

Dans les travaux les plus récents de classification consacrés aux tumeurs, les mêmes erreurs paraissent se perpétuer. C'est ainsi que Ménétrier, dans son ouvrage

---

(1) E. Grynfeltt : Recherches anatomiques et histologiques sur les organes surrénaux des Plagiostomes (th. de la Faculté des Sciences de Paris, 1903).

Id. : Sur la présence de granulations spécifiques dans les cellules chromaffines de Kohn, *C. r. de l'Association des Anatomistes* (Congrès de Liège, 1903).

récent sur le cancer (1), décrit à nouveau comme tumeurs typiques d'origine périthéliale les tumeurs de la glande carotidienne. De même il décrit comme des angio-sarcomes de la capsule surrénale des cas plus que vraisemblables d'épithélioma surrénal. Enfin, dans leur récent rapport au Congrès international du cancer de 1910, sur un essai de nomenclature des tumeurs, MM. Ménétrier et Delbet ne paraissent pas tenir compte de toute la série de faits actuellement acquis au sujet des paragangliomes. Dans la série des recherches d'Alezais et Peyron a été apportée tout d'abord la notion de l'existence générale du groupe (2). Sa nature épithéliale a été confirmée ensuite par la recherche de l'évolution épidermoïde dans les paragangliomes carotidiens (3), dans les paragangliomes médullo-surrénaux (4) ; enfin plus récemment précisée par l'étude cytologique des paragangliomes médullo-surrénaux au début, qui a montré la présence de *granulations chromaffines adrénalinogènes* (5).

Alors que certains auteurs (Marchand, Bonome, Aschoff, considèrent comme erronée ou incertaine cette conception de la nature épithéliale des paragangliomes, d'autres, en

---

(1) Ménétrier : Le cancer. *In* Brouardel et Gilbert, 1909, chapitre : périthéliome.

(2) Alezais et Peyron : Un groupe nouveau de tumeurs épithéliales, les paragangliomes. *C. r. Soc. biologie*, 1907.

(3) Paragangliome carotidien à évolution épidermoïde. *Association française pour l'étude du cancer*, mai 1910.

(4) Paragangliomes médullo-surrénaux à évolution épidermoïde. *C. r. Soc. biologie*, juillet 1910.

(5) Sur la cytologie de la cellule chromaffine dans les paragangliomes médulo-surrénaux. *C. r. Soc. Biologie*, juillet 1910.

particulier Chiari (de Strasbourg) et son élève Suzuki se sont ralliés aux idées d'Alezais et Peyron (1).

Ces notions préliminaires étant exposées, il ne nous reste plus qu'à développer l'observation d'un cas de tumeur carotidienne à évolution épidermoïde communiqué en mai dernier à l'Association du cancer. L'obligeance des auteurs et l'amabilité de M. Ledoux-Lebard, secrétaire des séances, nous permettent d'en donner les figures. Cette tumeur, du volume d'une pomme, provient d'un homme adulte, mort à la suite d'une intervention opératoire, d'ailleurs incomplète. Elle a été remise à MM. Alezais et Peyron, pour leurs recherches, grâce à l'obligeance de M. le professeur Stilling (de Lausanne).

Observation

Cette tumeur était unilatérale et adhérait aux trois carotides, à la jugulaire interne et aux plans musclo-aponévrotiques. Quelques ganglions durs étaient incorporés à la périphérie de la tumeur. Rien à noter du côté sain. La recherche de la réaction chromaffine n'a pu être pratiquée.

L'examen des coupes au faible grossissement permet de reconnaître deux types de structure : le type périthélial habituel aux néoplasmes de la glande carotidienne, un type d'épithélioma, pavimenteux, tubulé ou lobulé suivant les points.

Irrégulièrement mêlés ou confondus, ces deux types se

---

(1) Suzuki : Ueber einen chromaffinen tumor der uebenmierenmarks. *Berliner klinische Wochenschrift*, 1909, n° 36.

succèdent dans toute l'étendue du néoplasme sans interposition d'aucune capsule conjonctive, même amincie ou à l'état de vestiges. Toutefois le premier s'observe surtout à la périphérie, tandis que le second occupe presque seul la partie centrale et les ganglions envahis. Ils sont plongés dans un stroma conjonctif adulte qui est surtout abondant autour des amas épithéliaux tubulés. A la périphérie du néoplasme règne une zone d'épaisseur variable et discontinue dans laquelle on trouve des formations épithéliales et vasculaires caractéristiques de la glande. Cette zone est importante par la présence de formes de transition qui établissent l'origine de la tumeur aux dépens du paraganglion carotidien.

Nous étudierons successivement les formations périthéliales, les formations épithéliomateuses et les zones de transition.

1° *Formations périthéliales.* — Ces formations ordinaires dans les néoplasmes carotidiens sont telles que les ont décrites et figurées Marchand, Paltauf, Malinowski, Monckeberg, Kaufmann et Ruppaner, Von Heinleth, Licini, Keen, Funke, Da Costa, Oberndofer. Autour de capillaires de forme et de dimensions variables, les uns sinueux, les autres rectilignes, plusieurs assises de cellules dessinent les collerettes décrites comme caractéristiques des tumeurs de la glande carotidienne. Notre figure montre que ces éléments sont généralement ovoïdes ou sphériques et ont des contours distincts. Certains noyaux sont vésiculeux, d'autres nettement chromatiques. Entre les corps cellulaires qui sont homogènes sans vacuoles ni enclaves, on ne décèle aucune trace de substance fondamentale de nature conjonctive. Par leur forte coloration les noyaux endothéliaux se distinguent des noyaux moins foncés de la collerette. Les parois endothéliales sont complètes et, sauf rupture, le sang n'est jamais au contact direct des cellules épithéliales. Nulle part on ne voit les éléments de

l'endothélium se tuméfier, revêtir une forme cubique et se redresser pour se confondre avec les cellules du revêtement comme dans certains sarcomes à aspect endo et périthélial.

2° *Formations épithéliomateuses* — En beaucoup de points la lumière des capillaires dont nous venons de décrire la topographie en quelque sorte intra-épithéliale, se réduit et s'efface sous la poussée de masses épithéliales périvasculaires en prolifération active (kariocinèses et amitoses en des points souvent rapprochés). Les détails de ces modifications ne sont pas partout identiques. Ici les lumières endothéliales paraissent se fragmenter et disparaître par accolement des parois ; ailleurs le développement de l'élément vasculaire cesse d'être proportionnel à celui des éléments épithéliaux. Le résultat est le même ; formation de noyaux épithéliaux pleins, allongés et sinueux (épithélioma tubulé), parfois pourvus de globes épidermiques (épithélioma lobulé). Le mode de constitution de ces globes rappelle celui des globes malpighiens. Les corps cellulaires s'applatissent, s'incurvent et se foncent ; les noyaux, souvent entourés d'un espace clair, pâlissent et s'atrophient. Au centre de ces formations, colorées en jaune plus ou moins intense par le Van Gieson, on trouve le plus souvent des cellules vésiculeuses contenant des inclusions variables. Cependant les granules d'éléïdine sont rares. Il s'agit d'une involution incomplète, parakératasique, analogue à celle que l'on observe dans les tumeurs des glandes salivaiees et dans certains épithéliomas du poumons et du corps thyroïde. Les filaments unitifs intercellulaires (épines de Schultze) sont rares et peu développés.

Dans ces mêmes zones, à côté d'amas épithéliaux à aspect épidermoïde, on rencontre dans le stroma, qui est riche en éléments lymphocytaires et plasmatiques, dont nous avons signalé ailleurs la topographie périvasculaire et la transforma-

tion en fibroblastes, des cellules épithéliales s'engageant isolément ou par files entre les faisceaux conjonctifs. Ce sont les dispositions alvéolaires du carcinome banal qui sont exceptionnelles dans les tumeurs paraganglionnaires.

On trouve incorporés à la zone de malignité sans l'interposition d'aucune capsule conjonctive, plusieurs ganglions lymphatiques dont l'envahissement a débuté selon le mode habituel, par les sinus, avec conservation des follicules. Ailleurs, l'architecture ganglionnaire a complètement disparu et, fait digne de remarque, l'involution cornée est plus accusée que dans la tumeur primitive ; les globes épidermiques y sont plus gros et leur kératinisation est plus avancée. Les travées de l'épithélioma tubulé ont également pénétré dans une grosse branche de la carotide externe dont la lumière a disparu, vraisemblablement par thrombose.

3° *Zone de transition.* Les formes de transition siègent surtout à la périphérie du néoplasme, où l'on voit la néoformation débuter par des travées irrégulièrement stratifiées de cellules. Dans certaines d'entre elles persiste une trace de lumière vasculaire, mais soit compression, soit agénesie, ces lumières disparaissent bientôt. Les cellules des travées diffèrent des cellules des nids cellulaires par la disparition graduelle de leurs prolongements et de leur aspect granuleux. Leur protoplasma est homogène et faiblement chromophile, tandis que les noyaux, de vésiculeux et hypochromatiques, deviennent petits et riches en chromatine. Si l'on suit ces travées vers le centre de la tumeur, on les voit s'épaissir, se diviser en bourgeons secondaires, s'anastomoser. Les cellules perdent leurs caractères embryonnaires. Leurs corps s'étalent et deviennent régulièrement ovalaires. Les noyaux sombres sont remplacés par des noyaux à tendance hypochromatique qui possèdent fréquemment un nucléole central. Cet ensemble

de caractères les rapproche singulièrement des cellules que nous avons décrites dans les néoplasies salivaires à évolution malpighienne sous le titre et comme stade de *cellules intermédiaires*. Ces cellules précèdent la formation des noyaux tubulés ou lobulés.

Ces faits très précis, que mettent en relief les figures annexées à ce travail, démontrent la filiation étroite qui unit la néoplasie aux éléments épithéliaux adultes du paraganglion.

On ne saurait admettre, en effet, comme point de départ de la tumeur, des ébauches embryonnaires aberrantes, thymiques ou thyroïdiennes, pas plus que des enclaves embryonnaires indifférenciées (branchiales, par exemple). D'autre part, la tumeur ne réalise pas l'aspect si spécial de ces néoplasies à affinités neuro-épithéliales qui proviennent de l'évolution irrégulière des cellules-mères des paraganglions (cellules parasympathiques). Nous reviendrons sur ces tumeurs que nous nous proposons de décrire sous le nom de parasympathomes.

Dans le cas actuel, ce sont bien les éléments épithéliaux adultes du paraganglion, dont la prolifération aboutit à la poussée cellulaire dans laquelle on trouve des globes épidermiques, et ce fait est un argument décisif en faveur de la nature épithéliale de ces tumeurs pour lesquelles nous avons proposé le nom de « paragangliome ».

Faisons remarquer, pour compléter ce résumé histologique, les analogies complètes que présente la partie centrale de ce paragangliome carotidien avec les épithéliomas branchiaux dont on connaît l'importance dans la région cervico-faciale. Il est permis de supposer qu'un certain nombre de tumeurs de la région latéro-cervicale, qualifiées d'épithéliomas branchiaux, et qui montrent à l'examen histologique des aspects d'épithéliome tubulé ou lobulé, représentent, peut-être, des

paragangliomes méconnus. A ce point de vue, nous devons signaler, à titre de rapprochement très intéressant, les trois cas de tumeurs décrites comme endothéliomes par Gilford et Davis, *in the Practitioner* (1904), sous le titre de : *Potato tumours* (tumeurs en pomme de terre) de la région cervicale.

L'examen des observations, et la photographie qui est annexée à l'une d'elles, montrent qu'il s'agit de tumeurs ayant l'aspect clinique des branchiomes latéro-cervicaux. Les auteurs déclarent qu'un chirurgien anglais, Hutchinson, aurait individualisé ce type clinique dès 1888, mais sans préciser l'origine des néoplasies. Eux-mêmes attribuent, avec raison, à la glande carotidienne, le développement de ces trois tumeurs ; mais ils partagent l'erreur commune au sujet de leur nature qu'ils croient, à tort, conjonctive (sarcome, endothéliome).

L'examen de leurs figures montre des caractères histologiques analogues à ceux du paragangliome étudié précédemment. Encore que leur description soit succincte, on peut à peu près sûrement penser qu'il s'agissait de *paragliomes carotidiens à type épithélio-tubulé*, offrant une similitude clinique avec les tumeurs latéro-cervicales qualifiées de branchiomes. Il est inutile d'insister sur l'intérêt de ce rapprochement nouveau ; dans la précision du diagnostic clinique des tumeurs latéro-cervicales sus-hyoïdiennes ou sous-hyoïdiennes. Alezais et Peyron estiment, d'après les pièces examinées par eux, qu'un certain nombre d'épithéliomas branchiaux représentent des paragangliomes carodidiens méconnus. A ce point de vue, c'est donc une restriction nouvelle à la conception des branchiomes qui peut s'ajouter à celle indiquée par d'autres auteurs, en particulier Forgue et Massabuau (1).

---

(1) Forgue et Massabuau. *Province médicale*, 1909.

Observation II

Epithéliome de la glande parotide à évolution épidermoïde

Delanglade et Peyron, Association pour l'Etude du cancer, décembre 1910

Pour bien montrer la place des tumeurs de cette catégorie dans la classification des tumeurs salivaires, un historique, peut-être oiseux, serait nécessaire. Nous nous contenterons d'indiquer les points suivants :

1° Les tumeurs d'origine connective (sarcomes vrais des glandes salivaires, sont rares ; les auteurs classiques qui les ont décrites commes fréquentes prenaient pour le sarcome un type de tumeur mixte au début, ou encore le type réticule de la tumeur baso-cellulaire, au sens de Krompecher ;

2° L'épithéliome glandulaire de type banal, analogue à celui de la glande mammaire est aussi très rare.

La thèse de Poujol en contient un cas typique ;

3° Parmi les tumeurs dites mixtes, les unes peuvent correspondre à des inclusions embryonnaires (Wilms, Massabuau, Chevassu), mais d'autres, plus nombreuses peut-être, paraissent représenter simplement des néophasies du tissu glandulaire adulte, avec différenciations épithéliales et conjonctives de complexité variable ;

4° Il existe un type, ordinairement malin, de tumeur exclusivement épithéliale, provenant des épithéliums salivaires adultes, avec évolution épidermoïde.

Dans leur rapport sur un essai de nomenclature des tumeurs, au dernier Congrès international du cancer, MM. Delbet et Ménétrier reconnaissent l'importance des

néoplasies de ce groupe, mis en évidence par Krompecher, Alezais et Peyron, mais ne lui donnent peut-être pas la fréquence qui est la sienne.

C'est une observation de cette catégorie que nous rapportons ici : elle doit faire l'objet, en décembre 1910, d'une communication à l'Association française du cancer, et nous aurions voulu donner les vingt figures qui l'accompagnent, les clichés en ayant été mis à notre disposition par MM. Delanglade et Peyron. Un retard nous en a malheureusement empêché.

Observation

Il s'agit d'une tumeur du volume d'une orange, développée chez une femme adulte et dont l'évolution clinique a été nettement maligne dès le début.

Paralysie faciale précoce. Intervention opératoire ayant suivi de 3 mois le début des symptômes. Petit noyau de récidive locale 8 mois après l'ablation. Nouvelle récidive 7 mois après la première. La malade est perdue de vue et meurt.

Examen macroscopique. — Tumeur du volume d'un œuf de poule. La périphérie correspond à la peau de la région parotidienne qui présente un aspect à peu près normal. Pas d'ulcérations, pas de dilatations veineuses, pas de rétraction des téguments. La partie profonde juxta-pharyngienne est complètement dépourvue de capsule. A la partie inférieure, on note la présence de petits ganglions durs, rétractés, disposés en deux ou trois amas et dont certains semblent incorporés à la masse du néoplasme. A la coupe, par sa consistance et sa coloration jaunâtre homogène, la tumeur se

distingue facilement des tissus environnants. Toutefois elle présente avec ces derniers de nombreuses adhérences. Le tissu cellulo-graisseux sous-cutané, refoulé par le développement du néoplasme, se laisse néanmoins délimiter aisément et on constate que la tumeur n'adhère aux téguments que sur une largeur limitée. On reconnaît un fragment de la veine jugulaire externe excisée au cours de l'intervention, mais il est impossible de trouver trace de filets nerveux. La particularité la plus intéressante est la présence d'une cavité pseudo-kystique occupant la partie centrale de la tumeur et renfermant un liquide jaunâtre et visqueux. Cette cavité dont l'aspect est rendu irrégulier par des diverticules multiples, atteint 2 ou 3 centimètres de longueur et 1 centimètre à 1,5 de largeur. Les parois qui ne se laissent pas désagréger gardent la coloration jaunâtre du tissu de la coupe.

Elles sont dures et donnent peu de suc au râclage.

Examen microscopique. — De nombreux fragments ont été prélevés en des points divers.

On a examiné également les ganglions annexés à la tumeur et des fragments de ganglions carotidiens.

1° *Au niveau des téguments.* — Les diverses couches de l'épiderme et du derme gardent leur aspect normal. C'est à peine si on note par place l'hypertrophie simple de quelques papilles isolées. Les glandes sudoripares, les glandes sébacées et les fibres musculaires lisses du derme sont intacts.

I. *Périphérie de la tumeur.* — La périphérie de la tumeur correspond au tissu cellulaire sous cutané qui est le siège d'une infiltration. La tumeur elle-même offre une disposition variable suivant qu'on envisage la périphérie ou la partie centrale.

1° *Périphérie de la Tumeur.* — Le réseau connectif qui la

cloisonne se continue avec celui de la glande. Elle offre des formations épithéliales d'origine canaliculaire et acineuse.

Les premiers sont constitués en certains points par un revêtement intérieur de cellules cylindriques allongées à plateau mince, et une couche externe de petites cellules irrégulièrement cubiques. Ailleurs la paroi irrégulièrement stratifiée est formée de trois ou quatre rangs de cellules cubiques. On reconnaît aussi des canaux intra-lobulaires à petite lumière dont la disposition est d'ailleurs assez uniforme : couche unique de cellules prismatiques ou pyramidales délimitant une lumière régulière et présentant des traces de striation basale.

Par contre les plus petits canaux intra-lobulaires à volume réduit au niveau desquels on sait que la striation basale fait défaut à l'état normal sont souvent difficiles à distinguer des néoformations acineuses.

Les formations d'origine acineuse ont une lumière à peine visible et un volume notablement inférieur à celui des acini physiologiques.

Leurs noyaux sont caractérisés par leur aspect homogène, leur forte colorabilité, qui ne permettent pas de distinguer les détails de leur réseau ; et surtout par leur position ordinaire à la pointe où à la partie moyenne de la cellule. Cet aspect correspond au premier stade des lésions dans les tumeurs des glandes salivaires ainsi que l'ont indiqué antérieurement Alezais et l'un de nous (1).

---

(1) Alezais et Peyron : Sur les premiers stades des lésions dans les tumeurs des glandes salivaires. *Comptes rendus Société de biologie*, 1909.

Au noyau basal anguleux et clair, faiblement coloré par l'hématoxyline comme les noyaux secrétoires hautement différencés, se substituent des noyaux plus petits, de forme régulière, à réseau chromatique dense, occupant dans la cellule une situation indifférente.

II. Si nous examinons les coupes de points éloignés de la périphérie, la prépondérance de la néoformation de canaux excréteurs s'accuse : leur nombre paraît accru relativement, et surtout, ils émettent au niveau de leurs extrémités ou de leurs coudures des bourgeons épithéliaux pleins qui se ramifient dans le stroma.

Au contraire les acini paraissent perdre leur importance, leur multiplication est moins active et ils disparaissent en certains points par dégénérescence granuleuse (tuméfaction trouble) ou par dégénérescence muqueuse.

A un examen d'ensemble, certaines zones pourraient donner l'impression d'un adénome simple, mais en des points très voisins, un examen plus précis permet de suivre la rupture de l'ordonnance glandulaire (rupture brusque de la basale kariokinèses), et montre ainsi, déjà accusé à la périphérie, le caractère malin de la néoformation.

Ajoutons que le stroma, dans les parties périphériques de la tumeur, est riche en éléments embryonneux et pauvre en fibroblastes.

3° *Partie centrale de la tumeur. — Eléments épithéliaux.* Leur aspect est tout différent de celui rencontré jusqu'ici, ils sont groupés en travées de forme et d'épaisseur irrégulières dont la figure 4 permet de comprendre le mode de formation. On voit à la partie supérieure en *m* une lumière limitée par trois ou quatre rangs de cellules assez régulièrement juxtaposées dont les noyaux sont transversaux : la couche interne est constituée par des cellules cylindriques, et les autres sont formées par des cellules cubiques ; cette cavité est celle d'un canal excréteur modifié dans sa forme et son revêtement. De sa partie inférieure naît un prolongement qui ne tarde pas à se bilober et dont la surface apparaît dès lors plus claire ; de la même façon un autre prolongement naît d'une formation canaliculaire représentée en *m'*, or dans ces deux

points l'aspect moins sombre de la surface de la coupe n'est pas seulement en rapport avec la moindre épaisseur des surfaces épithéliales, mais résulte surtout d'une modification cytologique des éléments cellulaires. A un fort grossissement, ces derniers montrent en effet un *noyau volumineux et pâle* hypocromatique à nucléole ordinairement central et à cytoplasme dense.

De tels éléments nés des épithéliums salivaires adultes et destinés à évoluer vers le type malpighien peuvent être désignés sous le terme de cellules intermédiaires (Alezais et Peyron) qui exprime simplement un *stade transitoire.*

Cellules d'aspect malpighien. — Les formations épithéliales analogues à celles représentées dans la figure 7, montrent des corps cellulaires irrégulièrement polyédriques, sur les contours desquels règne la couronne dentelée des éléments malpighiens. Certains nucléoles devenus volumineux absorbent presque totalement leurs noyaux, des groupes de cellules allongées, aplaties, s'enroulent à la façon des éléments caractéristiques, des globes épidermiques ; toutefois l'analogie avec des globes typiques est incomplète ; et nous verrons plus loin que l'éléidine n'apparut que dans les globes épidermiques du noyau de récidive. La structure filamenteuse visible presque partout est particulièrement nette avec la méthode d'Ernst.

Un type dégénératif qui nous a paru fréquent est le suivant (fig.22) : Le cytoplasme présente une condensation particulièrement marquée sur les bords : la zone périnucléaire s'est accrue consécutivement à la rétraction du noyau et à la condensation cytoplasmique ; les zones du cytoplasme ainsi condensées se rétractent progressivement et la partie centrale des amas épithéliaux lobulés apparaît ainsi cloisonnée par de minces bandes ectoplasmiques, hérissées de prolongements dentelés qui circonscrivent des cavités de volume variable.

Bientôt le corps cellulaire disparaît à son tour sous forme d'une masse d'aspect granuleux dans laquelle tranchent des débris nucléaires.

A l'intérieur de ces masses épithéliales en voie d'involution s'effectue une phagocytose active, et comme les capillaires sont assez rares dans cette partie de la tumeur, il est facile de suivre les divers stades de la pénétration des polynucléaires (fig. 23).

L'infiltration des cellules migratrices s'effectue facilement, les éléments épithéliaux étant désagrégés consécutivement à la rétraction de leurs filaments dentelés, mais on peut constater le même envahissement avec une égale netteté en d'autres points où les cellules sont encore juxtaposées régulièrement, comme si la présence des prolongements dentelés ne constituait pas toujours un obstacle au cheminement des polynucléaires.

Tissu conjonctif. — Le tissu conjonctif présente dans la partie centrale de la tumeur une série de caractères qui le différencient du stroma rencontré à la périphérie. Il appartient au type exclusivement adulte et se montre constitué par des travées, tantôt rectilignes, tantôt irrégulièrement sinueuses En certains points le nombre des cellules fusiformes est considérable. Il est remarquable par sa faible vascularisation qui contraste avec les vaisseaux au contraire assez nombreux précédemment rencontrés dans les cloisons interlobulaires.

Une des figures représente une partie de la préparation où on notait par exception la présence de quelques vaisseaux volumineux dans un même point.

Nerfs. — La présence des filets nerveux a été recherchée sur toutes les coupes. Il a été impossible de déceler les filets du facial dont l'examen aurait cependant pu présenter des particularités intéressantes.

Ganglions lymphatiques. — Des coupes ont été faites sur des ganglions annexés à la tumeur et sur des ganglions carotidiens recueillis au cours de l'intervention. Le caractère commun à tous les ganglions examinés, la présence de lésions tuberculeuses absolument caractéristiques avec nodules de caséification et cellules géantes.

Dans un des ganglions juxtaparotidiens, on a décelé des noyaux de généralisation constitués par des travées épithéliales de type tubulé, sans kératinisation, analogues à celles de la tumeur.

La coexistence des deux lésions est particulièrement intéressante ; la date précoce de l'intervention rend d'ailleurs compte du faible nombre des ganglions envahis.

Tout récemment, des cas analogues d'association de lésions tuberculeuses et d'épithélioma ont été signalés dans les ganglions lymphatiques (*Archivio pr. le science mediche*, 1909-1910).

Examen de la récidive locale (Alezais). — Les coupes faites au niveau de la récidive sont formées d'un tissu atypique du genre épithélioma pavimenteux lobulé recouvert par la peau. Celle-ci, offrant une disposition à peu près normale, est indépendante du tissu cancéreux. Elle est un peu épaissie et infiltrée par endroits de petites cellules embryonnaires, mais l'épiderme et la couche capillaire ont une disposition régulière et ne présentent aucune tendance à la pénétration réciproque. On trouve dans le derme des poils avec leurs glandes sébacées et des conduites de glandes sudoripares dont les glomérules s'enfoncent plus profondément dans les couches sous-jacentes. Celles-ci n'ont pas le caractère du tissu sous cutané ordinaire. La graisse a disparu et sous le derme épaissi on ne trouve que quelques tractus fibreux refoulés et aplatis par la poussée épithéliomateuse qui vient de la profondeur. Les végétations les plus superficielles de la tumeur qui sont

en même temps les plus jeunes tendent à pénétrer dans les mailles de ce tissu fibreux sous-cutané, de même qu'elles entourent quelques culs-de-sac sudoripares qui sont manifestement étrangers à leur origine.

Le tissu épithéliomateux présente des boyaux cellulaires irréguliers et de volume très inégal. Tandis que les uns sont à peine formés d'un ou deux rangs de cellules teintées en brun par le van Giéson et à noyau bien coloré, d'autres sont énormes.

Au-dessus de ces grandes masses, les éléments se désagrègent et sont parfois infiltrés de petites cellules rondes embryonnaires. On trouve dans ces travées des globes épidermiques absolument caractéristiques formés de plusieurs rangs de cellules plates et jaunes s'incurvant et s'imbriquant en bulbe d'oignon.

Le stroma au niveau des petites masses épithéliales est jeune et constitué par quelques fibrilles conjonctives et des cellules de même nature. Ailleurs il est, au contraire, épais et fibreux avec une certaine tendance à la dégénérescence hyaline. C'est cette dernière disposition qui est la plus fréquente.

En résumé, les deux faits principaux qui ressortent de l'étude des coupes, sont : l'indépendance de la tumeur vis-à-vis des téguments et l'évolution kératosique plus accentuée dans la récidive que dans la tumeur primitive.

Ce dernier caractère notamment mérite d'être souligné, par comparaison avec les faits observés par Bashford dans le cancer mammaire expérimental ou la kératinisation s'est accentuée dans la tumeur avec les passages successifs. On pourra consulter à ce sujet avec intérêt les belles figures données dans le dernier rapport de l'Institut Anglais du cancer.

Etat des muscles. — Le muscle masseter, étudié histolo-

giquement, a été trouvé envahi par des formations épithéliomateuses de type tubulé et lobulé. Les fibres musculaires avaient disparu par compression atrophique, suivant ce qu'on observe habituellement dans les épithéliomas pavimenteux.

Toutefois, une tumeur parotidienne plus récente, à évolution épidermoïde de même ordre que la précédente, a montré à ce point de vue des particularités très intéressantes (1). Les éléments cancéreux ont envahi l'intérieur des fibres par effraction de la gaîne sarcolemmique en constituant des véritables globes rudimentaires à cellules imbriquées D'après la formule trop absolue donnée par Brault dans son article des tumeurs (anatomie pathologique de Cornil, 1908, et Ranvier), un tel mode d'envahissement des fibres musculaires ne se rencontrerait que dans les tumeurs glandulaires, seules susceptibles de garder leurs tendances évolutives (groupements acineux) à l'intérieur du sarcolemme ; il ferait défaut dans les épithéliomes pavimenteux. La présence de globes réduits et rudimentaires, mais à imbrication nette, montre que cette proposition absolue serait inexacte et confirme bien le caractère intermédiaire des néoplasies qui nous occupent.

---

(1) Mode de généralisation aux muscles de certains épithéliomes à évolution malpighienne. *Compte rendu Société de biologie,* 1909.

ETUDE CRITIQUE.

Les faits précédemment rapportés représentent des cas de métaplasie contraires à l'hypothèse d'une spécificité absolue des éléments cellulaires. Essayons de définir ces données.

Depuis la communication de Virchow au Congrès de Copenhague, le terme de métaplasie a souvent reçu un emploi abusif, et il nous paraît nécessaire de préciser.

Nous ne rangeons pas sous cette dénomination les modifications d'origine exclusivement mécanique qu'on voit se produire, par exemple, dans la paroi des cavités kystiques ou pseudo-kystiques de certains néoplasmes, lorsque l'accroissement du contenu muqueux ou colloïde de ces cavités entraîne un refoulement de leurs parois ; les cellules de revêtement sont alors aplaties concentriquement ainsi que leurs noyaux.

De même, au niveau des muqueuses, lorsque s'effectue, à la suite d'une inflammation banale ou spécifique, une élimination des éléments cellulaires dégénérés, suivie d'un processus de régénération, il arrive le plus souvent que les éléments cellulaires néoformés n'atteignent qu'imparfaitement le degré de différenciation des cellules qu'ils sont destinés à remplacer, c'est ainsi que les cellules à cils vibratiles de la muqueuse nasale, de la trachée se régénèrent par des élément qui demeurent dépourvus de cils, pendant la première génération tout au moins. Il s'agit là d'un arrêt dans la dif-

férenciation cellulaire, plutôt que d'une métaplasie ; cet arrêt passager est sous la dépendance d'une cause locale et disparaît avec elle.

Par contre, lorsqu'on voit apparaître un épithélium *complètement différencié, mais autrement différencié* que celui qu'il remplace, nous croyons alors, avec Firket, que de tels faits rentrent dans le cadre de la métaplasie.

De nombreux exemples en sont fournis par la pathologie des muqueuses :

Apparition d'épithélium pavimenteux :

a) Dans l'urèthre ;

b) Dans les voies urinaires supérieures (leucoplasie urinaire : Hallé, Abbarran, Kundrat) ;

c) Dans le vésicule biliaire (lithiase), etc., etc.

De même dans les tumeurs, l'apparition des globes épidermiques et de la kératinisation au cours de l'évolution d'une néoplasie d'origine glandulaire représente un cas de métaplasie, à plus forte raison la transformation d'éléments épithéliaux d'une tumeur en éléments connectifs.

Nous n'envisagerons pas ici cette dernière transformation qui, à l'heure actuelle, est l'objet de vives controverses doctrinales et nous nous attacherons simplement à cette variété de métaplasie qu'offre la transformation des épithéliums glandulaires en éléments de type épidermoïde. Nous savons bien que la définition précédemment donnée du terme de métaplasie appelerait beaucoup d'objections si on voulait lui donner une portée absolument générale ; néanmoins nous pensons que limitée aux cas pour lesquels nous allons l'employer, elle exprime avec assez d'exactitude les tranformations qu'on se propose d'étudier.

Il est en effet digne de remarque que les anatomo-pathologistes qui reconnaissent le plus volontiers l'importance de la métaplasie ne s'entendent pas sur les limites de son

domaine. Il semble que la plupart, fidèles au dogme de Remak, consentent à l'admettre dans les limites de la spécificité des feuillets, mais la nient en dehors de ces derniers. Ils n'accepteront pas, par exemple, qu'une cellule glandulaire d'origine *entodermique* puisse néoformer un épithélium malpighien plus ou moins complet.

d) Pour certains, la *métaplasie vraie* serait précisément celle qui mettrait en défaut la spécificité des feuillets : (Ex. : Développement d'épithélium pavimenteux dans un cancer du pancréas, comme dans les cas de Lewisohn [1]), et la présence de formations malpighiennes dans un organe d'origine ectodermique (glandes salivaires) ne représenterait qu'une pseudo métaplasie. A ce titre, les métaplasies vraies seraient rarement constatées.

e) Pour d'autres, il convient, au contraire, de réduire le cadre de ces pseudo métaplasies ; c'est ainsi que Lubarsch reconnaît comme pseudo métaplasie la transformation simple d'une cellure glandulaire cylindrique en cellule pavimenteuse *sans coexistence de globes épidermiques ;* mais lorsque l'épithélium plat est accompagné de globes, ces faits rentrent pour lui dans la *métaplasie vraie.*

Ces distinctions contradictoires nous paraissent toutes à la fois arbitraires et illusoires ; il est aussi difficile de nier les cas de métaplasie, où la spécificité des feuillets *est en défaut*, que de hiérarchiser ceux dans lesquels les modifications évolutives se maintiennent dans ses limites.

N'est-il pas préférable de laisser à la *métaplasie* sa signification générale précédemment indiquée, et de la reconnaî-

---

(1) Lewisohn : *Zeitschrift für krebsforsch*, Band III, p. 528.

De même Israël mentionne un cas d'épithélioma pavimenteux du canal de Wirsung.

tre toutes les fois qu'on voit apparaître *un épithélium complètement différencié, mais autrement différencié que celui qu'il remplace ?* On peut ensuite, pour l'interprétation, faire appel, dans les limites de chaque cas particulier, à la notion d'origine embryologique, lorsqu'elle est applicable. Il nous paraît que la plus large signification du terme est aussi la plus claire en regard de la notion étroite de la spécificité cellulaire (1).

Développée en France, dans la série des publications de Bard, la doctrine de la spécificité cellulaire a été surtout appliquée à l'étude des tumeurs par les anatomo-pathologistes allemands dont certains, en particulier le professeur Ribbert (de Bonn) l'ont appuyée de leur autorité, et des travaux de leurs élèves, dans ces dernières années. Mais ces travaux reflètent trop souvent le souci évident de reproduire dogmatiquement, et sans la discuter, l'opinion émise par les maîtres ; il en est résulté, parfois, comme nous le verrons plus loin, à propos du rôle des inclusions dans les *tumeurs mixtes*, des spéculations singulièrement théoriques qui peuvent paraître dépourvues d'un contrôle anatomique rigoureux.

Fidèles aux formules données autrefois par Thiersch, Waldeyer, Ziegler sur la séparation absolue des deux tissus, Ribbert et ses élèves pensent que les deux éléments : *épithélial* et *conjonctif* d'une tumeur, quels que soient leurs aspects polymorphes, dérivent toujours d'éléments cellulaires identi-

---

(1) Nous invoquons à nouveau notre seconde observation pour montrer combien la distinction de Lubarsch est relative : il faudrait admettre que les amas malpighiens de la tumeur primitive ne représentent qu'une pseudo-métaplasie, alors que la récidive serait au contraire un exemple de métaplasie vraie (globes épidermiques).

ques préexistants. Il en résulte, par exemple, que dans les tumeurs glandulaires à tissus multiples, le stroma de la glande envisagée est impuissant à édifier lui-même du tissu osseux ou du tissu cartilagineux ; et que les éléments épithéliaux ne peuvent, non plus, engendrer des cellules hétéromorphes. Pour les uns et les autres, il est nécessaire de faire intervenir une inclusion.

Cette spécificité absolue est contraire (1) à l'anatomie générale, autant que pourrait l'être la doctrine d'une indifférence cellulaire complète. Comment expliquer l'apparition du tissu osseux dans les *artères*, dans les parois du cœur et les *valvules*, dans la *choroïde*, dans les *ovaires* et dans le *péritoine* (Pubarsch), à l'intérieur des *tendons*, dans les tumeurs de *l'intestin* (Petit) (2), dans les vieux foyers *pulmonaires*, à l'intérieur du *foie* et de l'*estomac* (Poscharrisky) (3), dans les *ganglions* lymphatiques ? (4), dans les tumeurs de la pros-

---

(1) Alors même que l'étude du développement vérifierait dans tous les cas la forme de Remak, il n'en résulterait pas qu'on puisse l'appliquer aux processus évolutifs de l'adulte. D'ailleurs, même pour le développement embryonnaire, elle est inexacte. On sait aujourd'hui que l'ectoderme peut engendrer des fibres musculaires, du tissu conjonctif banal, des éléments lymphoïdes, etc.

Dans un ordre opposé on sait également que chez l'adulte le tissu conjonctif peut régénérer les épithéliums les mieux différenciés (De Rouville, thèse de doctorat en sciences, 1900).

(2) Petit : Adénomes ossifiés du *cæcum* chez le cheval. *Bulletins de la Société anatomique*, 1902.

(3) Poscharrisky : Uber Héteroplastiche Knochenbildung Ziegler's Beiträge, *Bd*, 38, S. 135.

(4) Sehrt : Uber Knochenbildung *in* Strumen. *Zentralblatt für Chirurgie*, 1905.

Ribbert, pour interpréter le développement de tissu osseux dans les ganglions lymphatiques émet l'hypothèse peu vraisemblable d'une migration des éléments de la moelle osseuse.

tate (1), dans le globe oculaire ? (2). En nous bornant aux *tumeurs* épithéliales, il est démontré depuis longtemps que les noyaux de récidive et de généralisation ne reproduisent pas dans tous les cas les éléments cellulaires des tumeurs primitives et qu'on peut voir, en particulier, des épithéliomes à cellules cylindriques se généraliser en donnant des cellules malpighiennes (3).

Les exemples sont nombreux de néoplasies primitivement développées dans les muqueuses de revêtement et dans les parenchymes glandulaires et qui montrent cette transformation d'un épithélium cylindrique ou cubique en épithélium pavimenteux malpighien. La notion est classique pour les tumeurs nées de la muqueuse de l'appareil respiratoire (fosses nasales, sinus de la face (4), muqueuse laryngée, arbre trachéo-bronchique (5) et poumons (6)), et pour celles de la muqueuse vésicale ; on la vérifie également pour la vésicule biliaire (7).

---

(1) Fischer-Defoy : Osteoplastische Prostatakarzinom. *Zeitschrift für krebsforl*, Band III.

(2) A la suite des Irido-Cyclites chroniques apparition dans la choroïde d'éléments successivement cartilagineux et osseux (Panas, de Wecker).

(3) Lubarsch : Die Allgemeine Pathologie : Kap. Metastase, 1905.

(4) Bartha et Onodi : Cancer primitif du sinus frontal, *Archif. für Laryngologie und Rhinologie*, Bd XV.

(5) Sûter, thèse de Zurich, 1905 : Primare Plattenepithelzellen-karzinom der kung.

(6) Kretscher, thèse de Leipzig, 1904 : Uber das primare bronchial and lungenkarzinom.

Voir également : Ménétrier ou Bouchard : *Pathol. générale*, tome 3, page 784, et Ménétrier : Cancer.

(7) Firket : *Bulletins de l'Académie de médecine de Belgique*, 1904.

On a publié un certain nombre de cas de tumeurs du *sein* (1) (exclusivement épithéliales ou à trame polymorphe ; kystiques ou non kystiques) avec cellules malpighiennes et globes épidermiques. Les tumeurs mixtes des glandules du voile du palais ont montré autrefois à Berger la même transformation ; et on l'a notée également dans les tumeurs de la glande de Bartholin (2).

On connaît aussi les tumeurs à épithélium pavimenteux du *corps thyroïde* (3) et du *thymus* (4) et celles développées dans

---

(1) La plupart des auteurs les rapportent à des inclusions embryonnaires, surtout lorsqu'il s'agit de tumeurs mixtes. [Wilms, Lecène (*Revue de chirurgie*, 1906). Stumpf (thèse de Leipzig, 1903)]. D'autres, avec Grohé, pensent que leur nature glandulaire est aussi plausible.

(2) Sitzenfrey a publié récemment un cas d'épithélioma de la glande de Bartholin, où on pouvait suivre la tranformation des canaux à revêtement cylindrique, en amas pavimenteux malpighiens. Touton, Schweitzer, Nobel auraient fait antérieurement des constatations analogues. [V. Sitzenfrey, *Archif für Geburst. und Gynécologie*, 1906].

(3) Herrenschmidt en a étudié deux cas dans sa remarquable thèse qui contient l'exposé de la théorie de Krompecher sur les tumeurs d'origine basale [th. Paris, 1904, n° 225] ; il a bien montré que le corps thyroïde pouvait donner des tumeurs du type pavimenteux. Avant lui on les a invariablement rapportées à des inclusions [Wolfler, Lucke, Busachi, Bufnoir et Milian].

(4) Paviot et Gerest ont insisté depuis longtemps sur la valeur des concentriques (corpuscules de Hassall et formations analogues), pour établir l'origine thymique des tumeurs cervico-médiastinales. Voir Thiroloix et Debré : Classification des tumeurs du médiastin, *Archives de Médecine expérimemtale*, 1907.

Il semble définitivement acquis que les corpuscules de Hassall sont non de nature vasculaire (Afanassief), mais d'origine épithéliale et représentent des vestiges du thymus épithélial (thymus canali-

l'intestin ou dans le pancréas (1). Les partisans de la spécificité cellulaire ne tiennent peut-être pas assez compte de ces faits pourtant démonstratifs ou bien en proposent une interprétation vraiment insuffisante.

a) Pour les tumeurs glandulaires, ils admettent volontiers une substitution de cellules malpighiennes aux cellules cylindro-cubiques du revêtement due à un refoulement progressif (*canaux galactophores*, par exemple).

b) Ailleurs ils émettent l'hypothèse d'inclusion (inclusion de germes embryonnaires ou de tissus voisins).

c) Enfin, lorsque l'examen des faits ne permet d'admettre ni substition ni inclusion, ils considèrent la métaplasie de la cellule cylindrique en cellule pavimenteuse comme un *simple phénomène de régression* ; nous ferons simplement remarquer que parler de régression comme de progression c'est admettre implicitement la notion de métaplasie.

d) Ajoutons que certains maintiennent l'indépendance et la distinction absolue des deux éléments épithéliaux précédemment cités, mais admettent la possibilité d'évolution métaplasique entre les divers éléments de la série conjonctive.

Ces conceptions divergentes montrent bien l'incertitude de la doctrine de la spécificité absolue appliquée à l'étude des tumeurs et nous dirions volontiers qne les *exceptions qui en*

---

culé) ayant échappé à la transformation lymphoïde. On pourrait les assimiler à des globes épidermiques rudimentaires et inversés : ils présentent par le procédé de Ernst une parakeratose nette, qui indique une transformation épidermoïde. Schambacher [*Virchow. Archif.*, tome CLXXII-53] pense que leur présence est liée à la persistance des vestiges du canal thymique primitif dont il a étudié la fréquence.

(1) V. Lewisohn (*loco citato*).

restreignent la portée sont peut-être plus nombreuses que les *constatations positives enregistrées à son actif.*

Nous reconnaissons volontiers l'importance de la notion de la spécificité dans certains néoplasmes à pathogénie complexe (ovaire,testicule) et dans les tératomes en général ; mais pour les tumeurs glandulaires nettement définies que nous avons prises comme exemples, elle ne saurait être invoquée à elle seule contre les faits tirés de l'observation directe, lorsqu'ils paraissent probants.

D'ailleurs, parmi les auteurs allemands eux-mêmes il semble bien qu'une réaction se dessine contre la doctrine de Ribbert et de ses élèves ; Labarsch (1), en particulier, proteste contre l'insuffisance des arguments et le dogmatisme des explications. On n'est pas autorisé à dire que la métaplasie soit « une énigme parmi les énigmes si nombreuses des tumeurs », au contraire, si *l'on veut interpréter les faits* de l'ontogenèse, non *pas au point de vue morphologique* mais biologique, on voit *que la spécificité cellulaire est une conception* stérile, et plus loin il ajoute : « Je ne connais nullement les mérites de Ribbert dans son Etude générale sur les tumeurs, mais je crois que le prix de ses hypothèses se perd dans les nouveaux faits observés ».

Si donc la genèse de formations épidermoïdes aux dépens de néoplasies épithéliales est plus fréquente que certains auteurs ne le supposent, demandons-nous quelle interprétation peut-être apportée à l'ensemble des faits de cette catégorie.

Lorsqu'on observe le développement d'une tumeur à épithélium pavimenteux, dans une cavité à parois normalement

---

(1) Dans son étude générale sur les tumeurs (Ergebnisse de Lubarsch et Ostergag, 1906).

revêtues de cellules cylindriques ou cubiques, et que, d'autre part, les modifications de ce revêtement cellulaire, sous l'influence de l'inflammation chronique sont fréquemment constatées avec évidence, il est permis de penser que la persistance de l'élément inflammatoire ou phlogogène tient sous sa dépendance la métaplasie épithéliale observée. On pourrait expliquer ainsi l'apparition de l'épithélium pavimenteux dans les tumeurs de la vésicule biliaire (1).

Mais pour les tumeurs glandulaires, telles que celles des glandes salivaires et des paraganglions ; il est visible que l'hypothèse n'est plus applicable en raison de la moindre fréquence des lésions inflammatoires chroniques. Dans le cas des tumeurs salivaires, on pourrait peut-être songer à invoquer à ce point de vue la lithiase des canaux (2), mais on n'a pas noté dans les cas de tumeurs salivaires à évolutions épidermoïdes l'existence antérieure de cette lithiase

---

(1) Même dans cet exemple, pourtant favorable, les faits ne nous paraissent pas démonstratifs ; la transformation épidermique des parois de la vésicule est rare, en effet, malgré la fréquence des lésions inflammatoires, et Firket note que sur 300 vésicules examinées à ce point de vue par Deetz et Lubarsch, la transformation épidermique n'a été observée qu'une fois et encore sur une faible surface, dans un cas de cholecystite calculeuse.

(2) La lithiase des glandes salivaires, aujourd'hui bien connue, semble évoluer exclusivement vers l'*atrophie des épithéliums* ; et nous ne connaissons pas de cas clinique où ait été signalée l'apparition d'éléments pavimenteux. Par contre la *ligature expérimentale* des canaux excréteurs (Sténon-Wharton), a donné aux auteurs des résultats variables. Les classiques (Cornil et Ranvier) ont conclu qu'elle entraine l'atrophie des éléments épithéliaux de revêtement avec sclérose diffuse du tissu conjonctif ; au contraire, dans des recherches toutes récentes, Brusis (thèse de Marbourg, 1903) prétend avoir constaté l'apparition d'épithélium pavimenteux visible surtout à partir de la sixième semaine qui suit la ligature.

Devant l'absence de particularités étiologiques susceptibles de rendre compte de la métaplasie observée, on peut toujours en thèse générale considérer ces modalités évolutives d'épithéliums glandulaires comme une manifestation de plus « des particularités individuelles du terrain organique », (Firket) que l'étude comparative des tumeurs met si souvent en évidence.

En fait, si l'interprétation de tous ces faits demeure obscure, en l'état actuel de notre ignorance sur les lois qui président au développement des cancers, il suffit de remarquer que pour la plupart d'entre eux la notion d'origine embryologique rend compte, sinon de leur genèse, du moins de leur existence.

On ne voit pas pourquoi les glandes salivaires ne pourraient pas se comporter comme les glandes sudoripares et sébacées qui sont également d'origine ectodermique (1).

A vrai dire, cette assimilation est acquise depuis longtemps en anatomie générale, elle est applicable d'ailleurs à d'autres glandes d'origine ectodermiques, telles que la glande de Bartholin et surtout la glande mammaire, dont l'origine tégumentaire permet une assimilation encore plus étroite aux glandes annexées à la peau.

Néanmoins, il s'en faut de beaucoup que la notion d'origine embryologique, soit dans tous les cas suffisante ou utile ; par exemple elle ne sera d'aucun secours immédiat pour l'interprétation des néoplasies épidermoïdes développées au niveau de muqueuses ou d'organes d'origine entodermique « cancer de pancréas à globes épidermiques, » (cas de Lewisohn, *loco*

---

(1) M. le professeur agrégé Poujol avait déjà fait une remarque analogue dans sa thèse.

citato). Et c'est la même insuffisance que nous allons retrouver à propos de la théorie baso-cellulaire de Krompecher.

Cet auteur s'est efforcé d'isoler, dans une série de publications (*Ziegler's Beitrage für Allgemine Pathologie*, depuis 1904), le groupe de tumeurs nées de la couche génératrice du corps muqueux de Malpighi et qui conservent constamment en proliférant les attributs de la cellule basale, c'est-à-dire d'une cellule encore indifférenciée à caractères embryonnaires.

Il a fait rentrer dans ce groupe des tumeurs à cellules basales divers néoplasmes cutanés (nœvi proliférants, cylindromes, pseudo-endothéliomes), les tumeurs des muqueuses à épithélium pavimenteux (bouche, pharynx, œsophage, etc.), les tumeurs congénitales issues de kystes et de tératomes, les tumeurs des glandes qui s'ouvrent sur une surface épithéliale pavimenteuse (glandes sébacées, sudoripares, salivaires, glandes mammaires, prostate, testicule).

Les tumeurs baso cellulaires sont constituées par des éléments indifférenciés, ordinairement de petite taille, ovales ou cylindriques, dépourvus de kératine et de filaments dentelés. Les types particuliers qu'elles revêtent souvent résultent de la reviviscence, de la propriété que présente chez l'embryon la couche basale de proliférer pour constituer des formations glandulaires variables. Le tissu conjonctif de ces tumeurs est remarquable par la fréquence de ses tendances involutives (transformation, myxomateuse, muqueuse, chondroïde .

D'autre part, les éléments épithéliaux de ces néoplasies peuvent évoluer vers un type kératosique, avec globes et filaments dentelés. De fait, un nombre considérable de tumeurs de la parotide ou de la sous-maxillaire figurent dans le matériel de Krompecher (une vingtaine environ); dans un cas seulement l'auteur déclare avoir pu découvrir le point de départ de la néoformation dans les *épithéliums salivaires*

(passage de Boll), et la plupart de ces tumeurs lui ont paru résulter d'inclusions embryonnaires analogues à celles admises par Wilms.

L'intérêt considérable que présente la synthèse, peut-être trop vaste de Krompecher, réside en particulier dans l'importance bien mise en lumière de ces néo-formations d'épithéliums glandulaires adultes s'effectuant selon des types cellulaires embryonnaires indifférenciés (types de groupements variables réticulés ou entravés). Tout ceci nous paraît encore confirmatif des adaptations évolutives et du polymorphisme des éléments épithéliaux des tumeurs glandulaires.

Néanmoins, dans la critique de la théorie de Krompecher, on peut penser, avec plusieurs auteurs, qu'il est peut-être prématuré de vouloir grouper ensemble les néoformations provenant des épithéliums glandulaires différenciés adultes et celles qui résultent d'une inclusion variable de formations embryonnaires ; les deux groupes ne sont pas entièrement superposables, et s'il est permis de penser que les tumeurs provenant d'une inclusion reproduisent dans leurs phases évolutives les transformations successives d'une cellule basale primitive, il semble bien qu'il y ait dans la métaplasie des épithéliums glandulaires adultes d'autres facteurs, obscurs peut-être, et nous échappant dans beaucoup de cas, mais que la pathologie générale ne doit pas se refuser à envisager. Par exemple, on voit mal l'intérêt que peut présenter la conception des tumeurs baso-cellulaires pour l'interprétation des cancers à épithélium pavimenteux du pancréas.

Mais s'il est difficile de ramener tous les caractères d'un groupe de néoplasmes à la reviviscence chez l'adulte, des propriétés d'une couche cellulaire embryonnaire, il est surtout illusoire de vouloir limiter cette dernière à la couche génératrice ; autrement il devient malaisé d'expliquer dans nos tumeurs la transformation des cellules intermédiaires en cel-

lules malpighiennes. Hansemann a objecté depuis longtemps à la conception de Krompecher qu'elle sépare trop radicalement les productions de la couche de Malpighi de celles de la couche génératrice, comme s'il s'agissait là de deux espèces cellulaires différentes et sans parenté directe.

C'est pourquoi nous ne pensons pas que la notion des carcinomes d'origine basale (carcinoma matrix: Petersen) puisse être intégralement appliquée à l'étude des néoplasies glandulaires à évolution épidermoïde.

CONCLUSIONS

I. Il existe des néoplasies développées aux dépens d'épithéliums glandulaires adultes et présentant des caractères d'évolution épidermoïde.

II. Leur genèse, en particulier, aux dépens des glandes salivaires et du paraganglion carotidien, constitue un argument nouveau à l'encontre de la fréquence exagérée des tumeurs dites branchiales.

III. Leur existence dans des groupes glandulaires divers : paraganglions, glandes lacrymales et salivaires, hypophyse (Alezais et Peyron), est contraire aux doctrines d'une spécificité cellulaire étroite développées par Bard, Ribbert, et admises par la plupart des auteurs (Lecène).

IV. Ces caractères évolutifs constituent un trait d'union entre les cancers glandulaires de l'homme et le cancer mammaire expérimental de la souris.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 8 décembre 1910.
Le Doyen,
MAIRET.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 8 décembre 1910.
Pour le Recteur : le Doyen délégué,
MAIRET.

PLANCHES

Fig. 1. — Périphérie. Un point à disposition périthéliale (A comparer à la fig. X de Paltauf).

Les cellules de la collerette ont été considérées à tort par les classiques comme une néoplasie de l'endothélium ou du périthélium. Elles proviennent simplement de la multiplication des éléments épithéliaux à topographie péri-vasculaire du paraganglion carotidien normal (fig. 9).

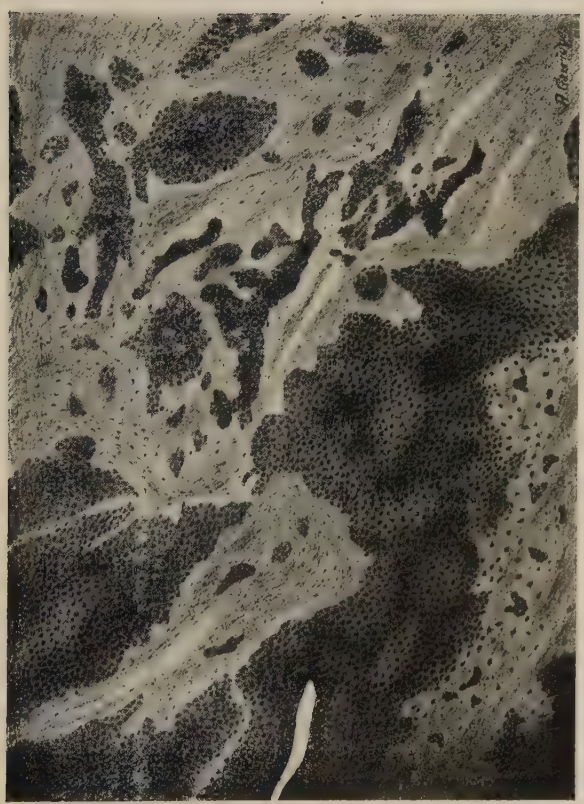

Fig. 2. — Une zone de passage des aspects périthéliaux (p. gauche) à l'épithélioma tubulé (partie droite) (La figure a été renversée).

L'aspect périthélial de la partie inférieure correspond à celui représenté par la figure 1 et qui été pris dans un point voisin.

Les formations épithéliales de la partie supérieure (épithéliome tubulé d'aspect banal) passent progressivement à des dispositions de carcinome alvéolaire.

Fig. 3. — Disposition d'épithéliome tubulé. Pl. : Plasmazellen. G. E. : Globe épidermique rudimentaire. St : Stroma.

Aucun caractère cytologique ne distingue ces amas épithéliaux en voie d'involution shératoxique des formations analogues observées dans les épithéliomes des revêtements cutanés et muqueux. Les mêmes aspects se retrouvent dans les épithéliomas branchiaux.

Les plasmazellen, mal visibles dans la partie gauche, passaient progressivement à des types allongés fibroblastiques,

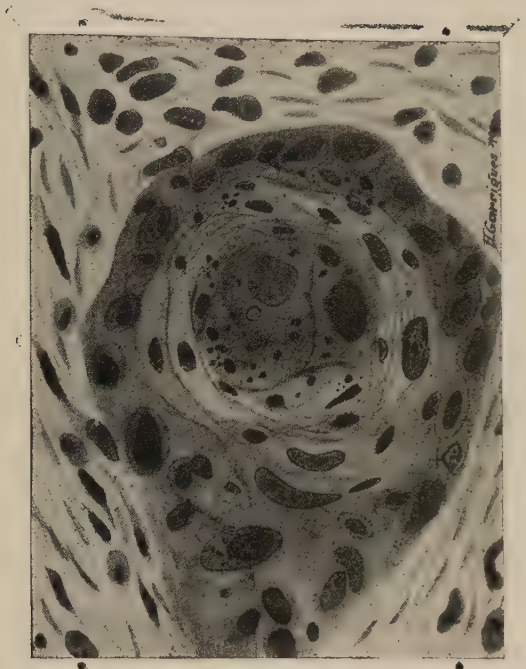

Fig. 4. — Un globe épidermique avec granules d'éleidine.
L'involution épidermoïde était ici plus avancée.

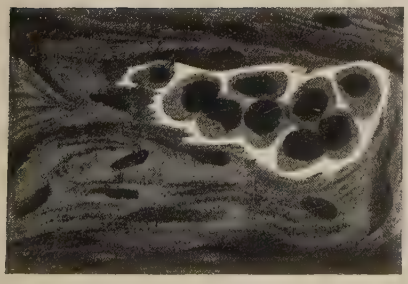

Fig. 5. — Représente un point pris dans la zone d'évolution maligne. Aspects de carcinome alvéolaire.

Fig. 6. — Ganglion juxta-carotidien envahi par la tumeur, c. l. : éléments du ganglion, g. e. : globe épidermique.

Fig. 7. — Une branche de la carotide externe thrombosée et envahie par la tumeur.

Les zones transparentes figurées en blanc, revêtues d'endothélium, représentent ce qui persiste de la lumière primitive de l'artère.

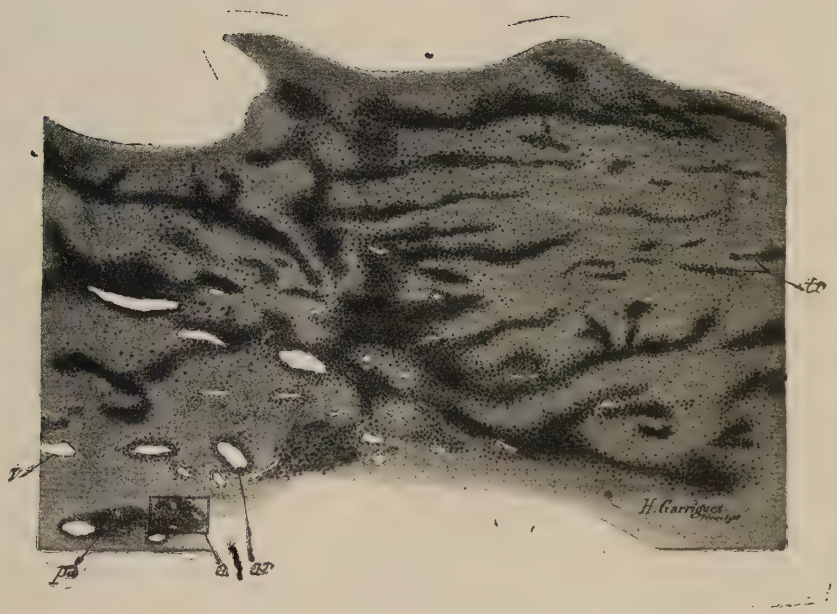

Fig. 8

Une zone de la périphérie de la tumeur : où la disposition normale du paraganglion observé dans la partie gauche de la figure, passe progressivement à l'aspect d'épithéliome tubulé de la partie droite.

A noter la disparition progressive dans le même sens des formations vasculaires.

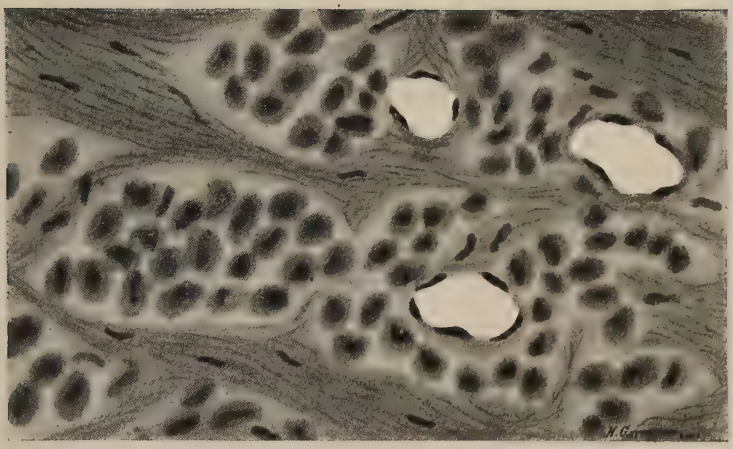

Fig. 9. — Examen au fort grossissement du rectangle de la figure 8. Disposition générale du paraganglion normal.

Les éléments épithéliaux à topographie péri-vasculaire furent considérés jusqu'à ces dernières années comme conjonctifs et de provenance endo ou périthéliale. Leur nature épithéliale est démontrée par l'embryologie et la cytologie (réaction chromaffine visible en dehors des altérations cadavériques).

Leur évolution épidermoïde dans cette tumeur confirme cette nature épithéliale, contrairement aux idées de Marchand, Paltauf, Max Borst, Bonome, etc.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !